

• 论著—临床研究 •

维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病患者中 维奈克拉血药浓度监测及与疗效关系*

王昀琪¹ 王慧芳¹ 付强¹ 刘开彦¹ 江倩¹ 江浩¹ 黄晓军^{1,2,3} 唐菲菲¹

[摘要] 目的:探讨维奈克拉(venetoclax, VEN)联合阿扎胞苷(azacitidine, AZA)治疗中国急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者中 VEN 血药浓度监测以及与疗效的关系。方法:回顾性分析 2021 年 4 月至 2023 年 2 月于北京大学血液病研究所接受 VEN 联合 AZA 治疗和持续性 VEN 血药浓度监测的 38 例初治不适合强化疗(unfit)及难治/复发(R/R)AML 患者。分析真实世界中国人群第 1 个疗程 VEN 联合 AZA 诱导治疗 AML 期间持续性监测 d4、d7、d14、d21、d28 VEN 谷浓度及与疗效的关系,以及与可能影响 VEN 血药浓度的基线患者情况和基线临床特征的相关性。结果:入组 38 例 AML 患者,初治 unfit AML 21 例(55.3%),R/R AML 17 例(44.7%),中位年龄 51.5(16~70)岁,男 19 例(50.0%),中位随访时间 18.9(5.5~28.1)个月。所有患者均因联合应用伏立康唑而调整 VEN 剂量为 100 mg Qd。根据 2022 ELN 标准进行危险分层,初治 unfit 组高危 15 例(71.4%),R/R 组高危 9 例(52.9%)。初治 unfit 组 VEN 联合 AZA 中位治疗疗程为 1(1~5)个,R/R 组 VEN 联合 AZA 中位治疗疗程为 1(1~2)个。经 1 个疗程 VEN 联合 AZA 治疗后,初治 unfit AML 患者 14 例(66.7%)达完全缓解/血细胞计数未完全恢复的完全缓解(CR/CRi),4 例(19.0%)达部分缓解(PR),总体反应率达 85.7%(18/21)。R/R AML 患者 6 例(35.3%)达 CR/CRi,4 例(23.5%)达 PR,总体反应率达 58.8%(10/17)。初治 unfit 组诱导期间 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 在 d4、d7、d14、d21、d28 分别为 1 330(299~6 570) ng/mL、2 158(264~5 050) ng/mL、2 404(533~5 760) ng/mL、2 752(282~4 850) ng/mL、2 251(560~4 410) ng/mL。R/R 组再诱导期间 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 分别为 1 203(692~3 100) ng/mL、2 245(799~5 580) ng/mL、1 950(890~4 920) ng/mL、1 856(473~3 210) ng/mL、1 650(934~2 584) ng/mL。结果显示 VEN 谷浓度 C_{min} 在初治 unfit 组($P=0.23$)及 R/R 组($P=0.24$)有反应与未缓解组间均差异无统计学意义。VEN 谷浓度与患者基线特征(性别、年龄、身高、体重、体重指数、体表面积)及基线临床特征(白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、肌酐、乳酸脱氢酶、中性粒细胞绝对计数、白细胞计数、血红蛋白水平及血小板计数)无明显相关性。结论:VEN 联合 AZA 在初治 unfit 及 R/R AML 患者中均获得较高的治疗反应率,VEN 稳态谷浓度和临床疗效可能无显著相关。

[关键词] 急性髓系白血病;维奈克拉;血药浓度监测;血药浓度

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.09.009

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

Therapeutic drug monitoring of venetoclax in Chinese acute myeloid leukemia patients using venetoclax combined with azacitidine

WANG Yunqi¹ WANG Huifang¹ FU Qiang¹ LIU Kaiyan¹ JIANG Qian¹
JIANG Hao¹ HUANG Xiaojun^{1,2,3} TANG Feifei¹

(¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing, 100044, China; ²Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University; ³State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University)

Corresponding author: TANG Feifei, E-mail: bjmugirl@163.com

Abstract Objective: To investigate the monitoring of drug plasma concentration of venetoclax(VEN) and its

*基金项目:国家重点研发计划资助项目(No:2021YFC2500302)

¹北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室(北京,100044)

²北大-清华生命科学联合中心,前沿交叉学科研究院

³天然药物及仿生药物全国重点实验室

通信作者:唐菲菲, E-mail: bjmugirl@163.com

引用本文:王昀琪,王慧芳,付强,等.维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病患者中维奈克拉血药浓度监测及与疗效关系[J].临床血液学杂志,2024,37(9):643-648,656. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.09.009.

relationship with therapeutic efficacy in Chinese acute myeloid leukemia(AML) patients receiving VEN combined with azacitidine(AZA). **Methods:** A total of 38 AML patients receiving VEN+AZA and undergoing continuous VEN drug plasma concentration monitoring between April 2021 and February 2023 at Peking University Institute of Hematology were retrospectively analyzed. We analyzed continuously monitoring VEN trough concentration on d4, d7, d14, d21 and d28 during the first course of VEN+AZA induction therapy for AML in the real-world Chinese population and its relationship with therapeutic effect, as well as the correlation with the baseline patient conditions and clinical characteristics that may influence VEN drug plasma concentration. **Results:** A total of 38 AML patients were enrolled, including 21(55.3%) unfit de novo AML cases and 17(44.7%) R/R AML cases. The median age was 51.5 years(range 16-70 years), and 19 patients(50.0%) were male. The median follow-up time was 18.9 months(range 5.5-28.1 months). All patients received VEN at an adjusted dose of 100 mg Qd due to the combination of voriconazole. According to the 2022 ELN risk group classification, 15 patients(71.4%) in the unfit de novo AML group were high-risk group, and 9 patients(52.9%) in R/R AML group were high-risk group. The median treatment duration was 1 course(range 1-5 courses) for the unfit de novo AML group and 1 course(range 1-2 courses) for R/R AML group. After one cycle of VEN+AZA, for the unfit de novo AML group, 14 patients(66.7%) achieved complete remission(CR)/CR with incomplete hematological recovery(CRi), and 4 patients(19.0%) achieved partial remission(PR), with an overall response rate(ORR) of 85.7%(18/21). For R/R AML group, six patients(35.3%) achieved CR/CRi, 4 patients(23.5%) achieved PR, and the ORR was 58.8%(10/17). The VEN steady-state Cmin of unfit patients during induction therapy were 1 330(299-6 570) ng/mL, 2 158(264-5 050) ng/mL, 2 404(533-5 760) ng/mL, 2 752(282-4 850) ng/mL, 2 251(560-4 410) ng/mL on d4, d7, d14, d21 and d28, respectively. The VEN steady-state Cmin of R/R patients during re-induction therapy were 1 203(692-3 100) ng/mL, 2 245(799-5 580) ng/mL, 1 950(890-4 920) ng/mL, 1 856(473-3 210) ng/mL, 1 650(934-2 584) ng/mL, respectively. The results showed there was no significant difference in the Cmin of VEN between patients achieving ORR and no response in unfit($P=0.23$) and R/R patients ($P=0.24$). The Cmin of VEN were not significantly correlated with baseline patient characteristics(gender, age, height, weight, body mass index, and body surface area) or baseline clinical features(albumin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood urea nitrogen, creatinine, lactate dehydrogenase, absolute neutrophil count, white blood cell count, hemoglobin level, and platelet count). **Conclusion:** VEN+AZA achieved high therapeutic response rates in both unfit and R/R AML patients, and there may be no significant correlation between the VEN steady-state Cmin and clinical efficacy.

Key words acute myeloid leukemia; venetoclax; drug plasma concentration monitoring; drug plasma concentration

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人最常见的急性白血病,5年生存率约为27%^[1-2]。“3+7”诱导化疗是AML的标准治疗^[3],但仍有超过45%的AML患者不适合强化疗^[4]。维奈克拉(venetoclax, VEN)是高选择性小分子靶向BCL-2抑制剂^[5]。VEN联合去甲基化药物或低剂量阿糖胞苷已成为不适合强化疗(unfit)及老年AML的一线标准治疗方案^[6-7],也是难治/复发(R/R)AML的有效选择之一^[8-10]。然而,真实世界中国AML患者的VEN血药浓度与疗效是否有关仍不明确。本研究分析了VEN联合阿扎胞苷(azacitidine, AZA)治疗AML的疗效和安全性,探索了真实世界中国人群中多个时间点持续监测的VEN稳态谷浓度Cmin与疗效的关系以及影响VEN浓度的相关因素。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入2021年4月1日至2023年2月28日北京大学人民医院血液科接受至少1个疗程VEN联合AZA治疗且接受连续VEN血药浓度监测的AML患者共38例,其中初治unfit组21例,R/R组17例。AML诊断根据2022版WHO髓样肿瘤

和急性白血病的分型诊断标准。依据欧洲白血病网络(ELN)2022标准进行危险分层。所有患者经骨髓细胞形态学、免疫分型、细胞遗传学、分子生物学等检查确诊^[11-12]。本研究根据《赫尔辛基宣言》进行,并经北京大学人民医院伦理委员会批准。

1.2 治疗药物

患者在第1个疗程接受VEN剂量爬坡, VEN 100 mg第1天,200 mg第2天,400 mg第3~28天,口服。从第2个疗程开始,直接予每日400 mg口服。根据骨髓抑制情况和药物相互作用调整用药量,粒细胞缺乏期均采用伏立康唑预防或治疗真菌感染, VEN维持剂量降低为100 mg/d。治疗方案中联合应用去甲基化药物AZA(75 mg/m²),在所有疗程的第1~7天通过皮下注射给药,每日1次。如出现难以控制的活动性感染、脏器损伤,治疗中止。

1.3 定义

1.3.1 初治 unfit 的标准 至少满足以下条件之一:①≥75岁;②美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为2~3分;③严重的心、肺、肝或肾脏疾病;④对抗感染治疗无效的活动性感染;⑤存在认知障碍;⑥存在医生判断不适合接受强化疗的

合并症^[13-14]。

1.3.2 难治 ≥ 2 个标准方案化疗后未达完全缓解(CR)状态。

1.3.3 复发 达CR的患者外周血中又出现白血病细胞或骨髓中原始细胞 $\geq 5\%$ 或髓外白血病细胞浸润。

1.3.4 疗效评估 CR:骨髓原始细胞 $< 5\%$,原始细胞内不含有Auer小体;外周血无原始细胞;无髓外白血病;外周血绝对中性粒细胞计数(ANC) $> 1.0 \times 10^9/L$,且血小板计数(PLT) $> 100 \times 10^9/L$ 。CR伴血液学不完全恢复(CRi):外周血ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ 或PLT $< 100 \times 10^9/L$,其他满足CR的标准。部分缓解(PR):化疗后骨髓原始细胞比例减少至少50%,且下降到5%~25%,外周血细胞计数正常。总体反应率(ORR)定义为患者在治疗后达CR、CRi和PR的比例。未缓解(NR):诱导治疗后未获得CR或PR。总生存期(OS)指从开始应用VEN至随访截止或患者因任何原因死亡的时间。无病生存期(DFS)指患者达CR至复发、死亡或随访截止的时间。

1.3.5 不良反应 所有不良反应按照NCI常见不良反应事件术语标准5.0版本进行报告和分级。

1.4 VEN治疗性血药浓度监测

1.4.1 患者基线特征和基线临床特征 患者基线特征包括性别、年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、体表面积(BSA);基线临床特征包括白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、乳酸脱氢酶(LDH)、ANC、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)及PLT。

1.4.2 VEN血药浓度监测 在诱导治疗期间VEN血药浓度达到稳态(即d3后)d4、d7、d14、d21和d28,监测给药前0.5h外周血血药浓度,记为C_{min}。采用HPLC-MS/MS法进行血药浓度测定,所用仪器和试剂为岛津Nexera Xp型高效液相色谱仪(日本岛津公司),API3200 MD三重四级杆质谱仪(美国AB SCIEX公司),质谱仪采用电喷雾(ESI)离子源;标准品VEN,内标VEN-d8。

1.5 随访

通过电话或查阅门诊和住院病历的方式进行随访。随访截至2023年7月31日。

1.6 统计学处理

采用R4.2.2软件进行统计学分析。分类变量以例(%)表示,采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法进行分析;符合正态分布的连续变量以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的连续变量以中位数(范围)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验和Kruskal-Wallis检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意

义。使用Kaplan-Meier曲线分析OS和DFS,并使用对数秩检验根据感兴趣的因素进行分层。为了评估临床和生物学特征对VEN血药浓度的影响,采用Pearson相关性或Spearman相关性分析探索影响VEN谷浓度的因素。

2 结果

2.1 患者特征

入组38例患者,初治unfit组21例(55.3%),R/R组17例(44.7%)。所有患者均因联合应用伏立康唑而调整VEN剂量为100mg Qd。入组患者中位年龄51.5(16~70)岁,男19例(50.0%)。根据2022ELN标准进行危险分层,初治unfit组高危15例(71.4%),R/R组高危9例(52.9%)。初治unfit组中位治疗疗程为1(1~5)个,R/R组中位治疗疗程为1(1~2)个。截至2023年7月31日,初治组及R/R组中位随访时间分别为18.9(5.7~28.1)个月和18.0(5.5~27.1)个月。初治unfit组和R/R组患者的基线特征见表1。

2.2 疗效及生存分析

21例初治unfit AML患者中17例诊断时合并活动性感染,4例合并肾功能不全。所有患者均完成28d诱导治疗。经1个疗程VEN联合AZA治疗后,14例(66.7%)达CR/CRi,4例(19.0%)达PR,ORR达85.7%(18/21)。中危组(6例)接受1个疗程VEN联合AZA后,83.3%达CR/CRi,高危组(15例)接受1个疗程VEN联合AZA后,60.0%达CR/CRi。5例患者接受2个疗程VEN联合AZA,6例接受3个疗程VEN联合AZA,1例接受5个疗程VEN联合AZA。16例CR/CRi患者中13例(81.3%)经1~2个疗程治疗后微小残留病灶(MRD)转阴。8例患者经VEN联合AZA诱导达CR/CRi后,unfit因素(不易控制的活动性感染)消除,后衔接标准化疗巩固治疗,经1~2个疗程巩固化疗后MRD均转阴。8例(38.1%)患者后续接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),全部为诱导治疗后达CR/CRi的患者。初治unfit组中位随访时间为18.9(5.7~28.1)个月,2年DFS率为73.4%,2年OS率为78.6%。

17例R/R组AML患者使用VEN联合AZA治疗1个疗程后,6例(35.3%)达CR/CRi,4例(23.5%)达PR,ORR达58.8%(10/17)。7例患者接受了第2个疗程VEN联合AZA。6例CR/CRi患者中4例(66.7%)经1~2个疗程治疗后MRD转阴。8例(47.1%)患者后续接受allo-HSCT,其中5例患者诱导治疗达CR/CRi后桥接allo-HSCT,3例为诱导治疗NR后接受挽救性allo-HSCT。R/R组中位随访时间为18.0(5.5~27.1)个月,2年DFS率为66.7%,2年OS率为55.0%。

表 1 38 例接受 VEN 联合 AZA 治疗 AML 患者的基线特征

指标	初治 unfit 组 (21 例)	R/R 组 (17 例)
性别/例(%)		
女	10(47.6)	9(52.9)
男	11(52.4)	8(47.1)
中位年龄(范围)/岁	58(16~70)	34(16~59)
ECOG 评分/例(%)		
0	0	1(5.9)
1	4(19.0)	5(29.4)
2	10(47.6)	6(35.3)
3	7(33.3)	5(29.4)
FAB 分型/例(%)		
M1	1(4.8)	0
M2	14(66.7)	8(47.1)
M4	5(23.8)	6(35.3)
M5	1(4.8)	2(11.8)
M6	0	1(5.9)
2022 ELN 危险分层/例(%)		
低危	0	3(17.6)
中危	6(28.6)	5(29.4)
高危	15(71.4)	9(52.9)
特殊基因标志/例(%)		
NPM1	0	1(5.9)
IDH1/IDH2	3(14.3)	0
TP53	3(14.3)	0
FLT3-ITD	0	3(17.6)
RUNX1-RUNX1T1	1(4.8)	3(17.6)
MLL	1(4.8)	1(5.9)
CEBPA 框突变	1(4.8)	4(23.5)
序贯移植/例(%)	8(38.1)	8(47.1)
身高/cm	165(146~183)	165(152~185)
体重/kg	65(42.5~105)	59(45~80)
BMI/(kg/m ²)	23.6 (17.9~33.5)	21.7 (16.1~27.9)
BSA/m ²	1.69 (1.31~2.27)	1.60 (1.35~1.95)
ALB/(g/L)	36.2 (30.2~42.7)	37.2 (31.4~45.4)
ALT/(U/L)	15.9 (8.9~61.0)	19.2 (5.2~327.1)
AST/(U/L)	20.3 (8.9~40.6)	17.2 (9.5~247.8)
BUN/(mmol/L)	5.29 (2.67~17.89)	4.60 (1.22~7.65)
CREA/(μmol/L)	61.7 (35.8~182.1)	57.5 (38.8~100.4)
LDH/(U/L)	247 (94~769)	194 (117~685)
ANC/(×10 ⁹ /L)	0.13 (0.01~9.79)	0.58 (0.04~31.00)
WBC/(×10 ⁹ /L)	3.42 (0.41~85.40)	15.82 (1.82~222.05)
Hb/(g/L)	70(49~131)	81(43~136)
PLT/(×10 ⁹ /L)	62(6~408)	38(4~273)

2.3 安全性

血液学不良反应发生率为 97.4%(37/38),其中中性粒细胞减少伴发热的发生率为 63.2%(24/38)。最常见的非血液学不良反应为胃肠道反应,主要包括恶心呕吐(18.4%)及腹泻(5.3%)。3 例(7.9%)患者出现肝功能损伤,1 例(2.6%)患者出现肿瘤溶解综合征。

2.4 VEN 谷浓度与临床疗效及患者特征相关性结果

38 例患者在诱导 d4、d7、d14、d21 和 d28 的 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 范围在 1 593~2 320 ng/mL。初治 unfit 组诱导期间 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 在 d4、d7、d14、d21 和 d28 分别为 1 330(299~6 570) ng/mL、2 158(264~5 050) ng/mL、2 404(533~5 760) ng/mL、2 752(282~4 850) ng/mL、2 251(560~4 410) ng/mL。初治 unfit 组 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 在 d4、d7、d14、d21 和 d28 差异无统计学意义(P=0.13)。初治 unfit 组在诱导 d4、d7、d14、d21 和 d28 的 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 平均值范围在 1 794~2 467 ng/mL。R/R 组再诱导期间 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 在 d4、d7、d14、d21 和 d28 分别为 1 203(692~3 100) ng/mL、2 245(799~5 580) ng/mL、1 950(890~4 920) ng/mL、1 856(473~3 210) ng/mL、1 650(934~2 584) ng/mL。R/R 组 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 在 d4、d7、d14、d21 和 d28 差异有统计学意义(P=0.03)。R/R 组在诱导 d4、d7、d14、d21 和 d28 的 VEN 稳态谷浓度 C_{min} 平均值范围在 1 345~2 256 ng/mL。38 例 AML 患者接受 VEN 联合 AZA 诱导治疗期间的 VEN 谷浓度见表 2。

表 2 38 例患者诱导期间的 VEN 谷浓度 C_{min}

时间	初治 unfit 组(21 例)		R/R 组(17 例)	
	中位数	范围	中位数	范围
d4	1 330	299~6 570	1 203	692~3 100
d7	2 158	264~5 050	2 245	799~5 580
d14	2 404	533~5 760	1 950	890~4 920
d21	2 752	282~4 850	1 856	473~3 210
d28	2 251	560~4 410	1 650	934~2 584

分别比较了初治 unfit 组及 R/R 组中达到 ORR 组与 NR 组间 VEN 谷浓度的差异,结果显示 VEN 谷浓度 C_{min} 在初治 unfit 组及 R/R 组达到 ORR 组与 NR 组间均差异无统计学意义。初治 unfit 组患者在接受 VEN 联合 AZA 诱导期间,d4、d7、d14、d21、d28 的 VEN 谷浓度在达到 ORR 组与 NR 组间差异无统计学意义(P=0.23)(图 1)。R/R 组患者在接受 VEN 联合 AZA 再诱导期间,

d4、d7、d14、d21、d28 的 VEN 谷浓度在达到 ORR 组与 NR 组间差异亦无统计学意义 ($P = 0.24$) (图 2)。热图显示了 VEN 血药浓度与基线患者临床特征间的相关性分析 (图 3), 结果显示患者身高、体重、BMI、BSA、基线 ALB、ALT、AST、BUN、CREA、LDH、ANC、WBC、Hb 及 PLT 与 VEN 血药浓度无明显相关性。

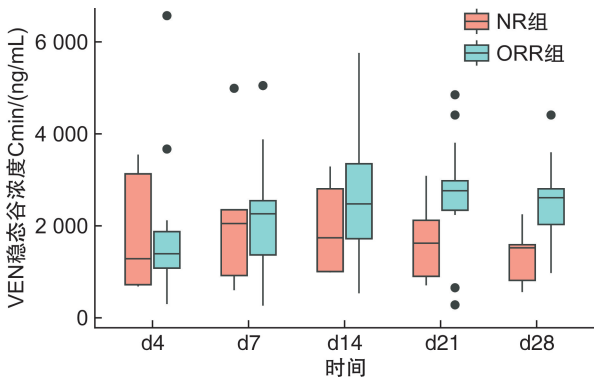


图 1 初治 unfit 组 21 例患者 VEN 谷浓度 Cmin

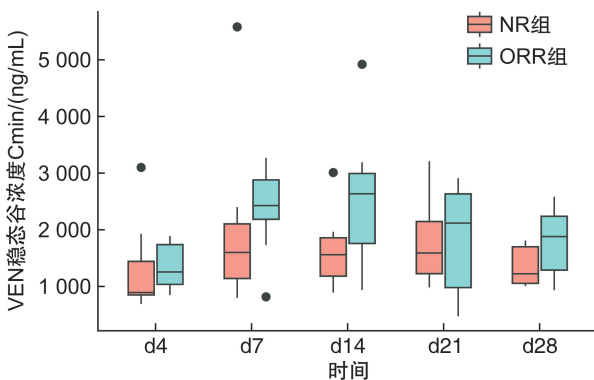


图 2 R/R 组 17 例患者 VEN 谷浓度 Cmin

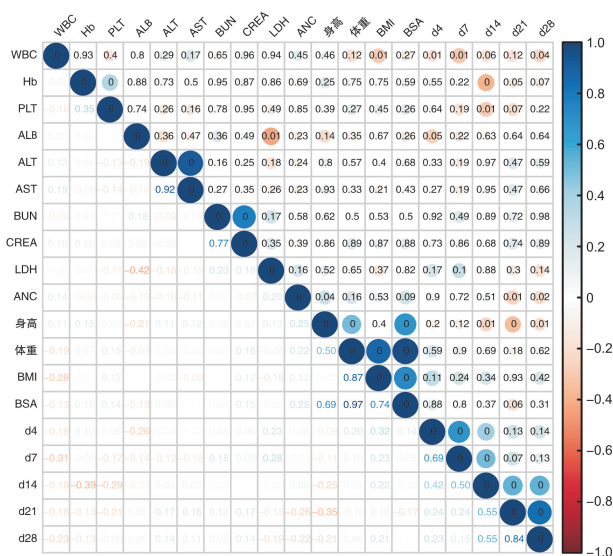


图 3 VEN 血药浓度与患者临床特征相关性分析热图

3 讨论

本研究回顾性分析了 VEN 联合 AZA 治疗 AML 患者的临床疗效及安全性,更重要的是,探索性分析了在真实世界中国人群使用 VEN 诱导治疗期间 d4、d7、d14、d21 和 d28 的持续血药浓度水平及其与疗效间的关系,以及可能影响 VEN 血药浓度的患者临床因素。既往研究仅关注于中国 AML 患者单个时间点的 VEN 峰浓度 C_{max} 和谷浓度 C_{min} 的监测^[15-16]。由于 VEN 联合 AZA 是 28 d 长疗程的诱导化疗方案,血药浓度和个体变异性大,目前尚不明确单个时间点的血药浓度能否反映长疗程中 VEN 血药浓度的真实变化,多个时间点连续监测 VEN 血药浓度可能更有利于观察浓度和疗效间的相关性。

本研究我们观察到在真实世界中国 AML 患者使用 VEN 联合 AZA 诱导期间的 VEN 谷浓度 C_{min} 平均值范围在 1 593~2 320 ng/mL;类似地, Yang 等^[16]采用 LC-MS/MS 法测定中国 AML 患者 VEN 药代动力学参数的结果显示, VEN 的 C_{min} 为 $(1\ 018.0 \pm 729.4)$ ng/mL。Kobayashi 等^[17]报道了日本 AML 患者的 VEN 的 C_{min} 范围在 $0.39 \sim 2.49 \mu\text{g/mL}$ 。因此, VEN 在亚裔人群相比既往报道在非亚裔人群观察到的 C_{min} 范围在 $0.69 \sim 0.99 \mu\text{g/mL}$ 更高^[18]。本研究观察到 C_{min} 有异常值现象,最高值为 1 例初治 unfit AML 患者,第 14 天测定 C_{min} 高达 5 760 ng/mL,该患者在接受 2 个疗程 VEN 联合 AZA 治疗后,骨髓评估达 CR,在诱导化疗过程中发生 4 级血液学毒性,但未出现感染。这提示单一时间点谷浓度测定能否反映 VEN 的 28 d 长疗程中血药浓度的真实变化仍存在争议。由于 VEN 联合 AZA 是一种 28 d 长疗程的诱导化疗方案,血药浓度波动大,个体变异性大,因此尚不清楚单个时间点的浓度能否反映 28 d 长疗程中药物血药浓度的真实变化,及其是否与疗效有关。因此,在多个时间点连续监测 VEN 血药浓度可能更好地反映真实世界中 VEN 的血药浓度变化,更有利于探索血药浓度与疗效间的关系。

Brackman 等^[19]研究认为虽然亚裔 AML 患者的 VEN 生物利用度比亚裔患者高 67%,但亚裔患者总体的个体暴露范围与非亚裔 AML 患者相当。同时考虑到在接受 VEN 治疗的 AML 患者中未发现有显著的暴露-疗效关系,提示 VEN 在达到目标剂量时其临床疗效已最优化,支持在临床实践中采用 VEN 固定剂量的方式给药。本研究中所有患者均因联合应用伏立康唑而按照固定剂量 100 mg Qd 口服 VEN。本研究我们观察到在初治 unfit AML 患者接受 1 个疗程 VEN 联合 AZA 后 CR/CRi 率达 67.7%, R/R 组 1 个疗程后 CR/CRi 率达 35.3%。这表明 VEN 联合 AZA 的方案在初

治 unfit 及 R/R AML 患者中显示出良好的疗效及耐受性,与既往的临床研究及其他真实世界研究数据一致^[20-24]。此外,在初治 unfit 组及 R/R 组均未发现 VEN 血药浓度与临床疗效间存在显著相关性。因此,本研究提示在中国人群中基于 VEN 血药浓度监测来调整 VEN 剂量的证据可能不足。

本研究报道了中国 AML 患者接受 VEN 联合 AZA 诱导治疗期间临床特征,包括患者身高、体重、BMI、BSA、治疗时基线 ALB、ALT、AST、BUN、CREA、LDH、ANC、WBC、Hb 及 PLT 与 VEN 在诱导治疗期间连续性血药浓度监测的相关性分析。热图结果显示,患者 VEN 血药浓度与上述可能影响药物在体内代谢变异度的临床特征因素未有显著相关性。Yang 等^[16]研究发现在 62 例中国 AML 患者中,VEN 的 C_{min} 与 AST 和 ALT 水平呈正相关。然而,Brackman 等^[19]研究报道的基于 771 例接受 VEN 联合去甲基化药物或低剂量阿糖胞苷的 AML 患者的群体药代动力学模型显示,VEN 血药浓度与其在体内的暴露不随年龄、体重、性别、轻度至中度肝损伤或轻度至重度肾损伤而发生显著变化。需要进一步大样本、多中心的研究证实这个结论。

在药代动力学领域,通常使用曲线下面积表示药物在体内的真实暴露水平。然而,在目前的临床实践中测定 VEN 的曲线下面积的可行性有限,因为每例患者需要在服药后的 1 d 内多次采样,这在真实世界中很难实现。因此,本研究选择测定 d4、d7、d14、d21 和 d28 的瞬时谷浓度 C_{min} 来表示 VEN 在体内的暴露浓度。考虑达峰时间可能受个体变异度的影响,未测定 VEN 的峰浓度 C_{max},这是本文的局限性之一;另外,鉴于本文纳入样本量少、随访时间短,因此研究结果仍有待更大规模样本量的临床研究进行进一步证实。

总之,VEN 联合 AZA 在初治 unfit 及 R/R AML 患者中均有效,VEN 稳态谷浓度和临床疗效可能无显著相关。期待大规模、多中心的研究进一步展示和证实中国人群 VEN 稳态谷浓度及其与疗效的关系以及影响 VEN 血药浓度的临床相关因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pulte D, Jansen L, Brenner H. Changes in long term survival after diagnosis with common hematologic malignancies in the early 21st century [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(5):56.
- [2] Song X, Peng Y, Wang X, et al. Incidence, Survival, and Risk Factors for Adults with Acute Myeloid Leukemia Not Otherwise Specified and Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Abnormalities: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 2001-2013 [J]. *Acta Haematol*, 2018, 139(2):115-127.
- [3] Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia [J]. *Lancet*, 2018, 392(10147):593-606.
- [4] Mamolo CM, Cappelleri JC, Hoang CJ, et al. A real-world, cross-sectional, community survey of symptoms and health-related quality of life of adults with acute myeloid leukemia [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(16):1895-1909.
- [5] Lachowicz C, Dinardo CD, Konopleva M. Venetoclax in acute myeloid leukemia-current and future directions [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(6):1313-1322.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8):617-623.
- [7] Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1):16-27.
- [8] Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, et al. Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Haematologica*, 2020, 105(11):2659-2663.
- [9] Feld J, Tremblay D, Dougherty M, et al. Safety and Efficacy: Clinical Experience of Venetoclax in Combination With Hypomethylating Agents in Both Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Advanced Myeloid Malignancies [J]. *Hemasphere*, 2021, 5(4):e549.
- [10] Dinardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1):7-17.
- [11] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN [J]. *Blood*, 2022, 140(12):1345-1377.
- [12] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data [J]. *Blood*, 2022, 140(11):1200-1228.
- [13] Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making [J]. *Leukemia*, 2013, 27(5):997-999.
- [14] Senapati J, Dhawan R, Aggarwal M, et al. Venetoclax and azacitidine (VenAZA) combination therapy in young unfit patients with AML: a perspective from a developing country [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(6):1514-1517.

- phoma, 2015, 56(9):2668-2673.
- [28] Baek O, Fabiansen C, Friis H, et al. Malnutrition Pre-disposes to Endotoxin-Induced Edema and Impaired Inflammatory Response in Parenterally Fed Piglets [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44(4): 668-676.
- [29] Almasaudi AS, McSorley ST, Dolan RD, et al. The relation between Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), computed tomography-derived body composition, systemic inflammation, and clinical outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer [J]. Am J Clin Nutr, 2019, 110(6):1327-1334.
- [30] Carr BI, Guerra V. Serum albumin levels in relation to tumor parameters in hepatocellular carcinoma patients [J]. Int J Biol Markers, 2017, 32(4):e391-e396.
- [31] Chen MF, Chen YY, Chen WC, et al. The relationship of nutritional status with anticancer immunity and its prognostic value for head and neck cancer [J]. Mol Carcinog, 2023, 62(9):138813-98.
- [32] Bunt SK, Yang L, Sinha P, et al. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression [J]. Cancer Res, 2007, 67(20): 10019-10026.
- [33] Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology [J]. Clin Nutr, 2006, 25(2):245-259.
- [34] Cottini F, Rodriguez J, Hughes T, et al. Redefining CD56 as a Biomarker and Therapeutic Target in Multiple Myeloma [J]. Mol Cancer Res, 2022, 20(7): 1083-1095.
- [35] Koumpis E, Tassi I, Malea T, et al. CD56 expression in multiple myeloma: Correlation with poor prognostic markers but no effect on outcome [J]. Pathol Res Pract, 2021, 225:153567.
- [36] Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis [J]. J Pathol, 2005, 205(1):92-101.
- [37] Zhang L, Huang Y, Lin Y, et al. Prognostic significance of CD56 expression in patients with multiple myeloma: a meta-analysis [J]. Hematology, 2022, 27(1):122-131.
- [38] Skerget M, Skopec B, Zadnik V, et al. CD56 Expression Is an Important Prognostic Factor in Multiple Myeloma Even with Bortezomib Induction [J]. Acta Haematol, 2018, 139(4):228-234.
- [39] Yoshida T, Ri M, Kinoshita S, et al. Low expression of neural cell adhesion molecule, CD56, is associated with low efficacy of bortezomib plus dexamethasone therapy in multiple myeloma [J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0196780.
- [40] Claps G, Faouzi S, Quidville V, et al. The multiple roles of LDH in cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(12):749-762.

(收稿日期:2024-01-19)

(上接第 648 页)

- [15] Gao P, Zhang W, Fang X, et al. Simultaneous quantification of venetoclax and voriconazole in human plasma by UHPLC-MS/MS and its application in acute myeloid leukemia patients [J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 227:115279.
- [16] Yang X, Mei C, He X, et al. Quantification of Venetoclax for Therapeutic Drug Monitoring in Chinese Acute Myeloid Leukemia Patients by a Validated UHPLC-MS/MS Method [J]. Molecules, 2022, 27(5): 1607.
- [17] Kobayashi M, Yasu T, Suzuki K, et al. Utility of therapeutic drug monitoring of venetoclax in acute myeloid leukemia [J]. Med Oncol, 2022, 39(12):259.
- [18] Salem AH, Dunbar M, Agarwal SK. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia [J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(8):911-914.
- [19] Brackman D, Eckert D, Menon R, et al. Venetoclax exposure-efficacy and exposure-safety relationships in patients with treatment-naïve acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy [J]. Hematol Oncol, 2022, 40(2):269-279.
- [20] 龚敏, 吴迪, 李秋柏, 等. 维奈克拉治疗急性髓系白血病的疗效与安全性的单中心真实世界研究 [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(5):359-363.
- [21] Winters AC, Gutman JA, Purev E, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood Adv, 2019, 3(20):2911-2919.
- [22] 盘婉盈, 张映璇, 涂三芳, 等. Venetoclax 联合去甲基化药物治疗复发/难治性急性髓系白血病的疗效及预后分析 [J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(9):650-654.
- [23] 李可芯, 赵薇薇, 刘瑶, 等. 维奈克拉血药浓度监测在治疗急性髓系白血病中的价值及联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的疗效与安全性分析 [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11):812-816.
- [24] Dinardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia [J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 617-629.

(收稿日期:2024-01-31)